

PENGARUH KADAR DAN INTERAKSI ETIL SELULOSA DAN MAGNESIUM STEARAT TERHADAP SIFAT FISIK MASSA TABLET PROPRANOLOL HCL

The Influence of Concentration and Interaction of Ethyl cellulose and Magnesium stearate on The Physical Properties of Propranolol HCl Tablet Mass

Rina Kuswahyuning¹ dan Sri Sulihtyowati Soebagyo¹

Program Studi Ilmu Farmasi
Sekolah Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada

ABSTRACT

In direct compression method of propranolol HCl tablet, the properties of tablet mass, i.e. flowability, homogeneity and the compactibility are need to be known. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of the concentration and the interaction of the tablet components, i.e. ethyl cellulose (X_A) and magnesium stearate (X_B) on the physical properties of propranolol HCl tablet mass.

Factorial design of 2^2 was used, i.e. X_A and X_B with low level of 100 and 0.25%, respectively, and high level of 400 and 2%, respectively. X_A level was from propranolol HCl weight, while X_B level was from tablet weight. The flowability parameter was Index Tap (%), the homogeneity parameter was coefficient of variation (CV, %) and the compactibility parameter was the tablet hardness (kg). The significance of the factor/interaction effect was tested with Yates treatment followed by Anova.

Increasing of ethyl cellulose concentration significantly improved the flowability, compactibility and decreased the homogeneity of tablet mass. Increasing magnesium stearate concentration significantly improved the flowability and decreased the compactibility of tablet mass. Ethyl cellulose-magnesium stearat interaction significantly decreased the compactibility.

Keywords : *ethyl cellulose, magnesium stearate, propranolol HCl, physical properties of tablet mass*

¹ Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

PENGANTAR

Parameter kualitas tablet antara lain ditentukan oleh keseragaman bobot tablet, keseragaman kadar, kekerasan dan kerapuhan tablet (Ansel dkk., 1999). Metode pembuatan tablet secara kempa langsung membutuhkan massa tablet yang mempunyai sifat alir, homogenitas dan kompaktilitas yang memenuhi persyaratan. Sifat alir bahan penting dalam keseragaman pengisian massa tablet ke dalam ruang kompresi/*die* yang pada akhirnya mempengaruhi keseragaman bobot tablet dan keseragaman kadarnya. Homogenitas massa tablet berpengaruh pada keseragaman kadar tablet, sedangkan kompaktilitas berpengaruh pada kekerasan dan kerapuhan tablet (Armstrong, 1994).

Kompaktilitas adalah kemampuan bahan untuk membentuk massa yang kompak setelah diberi tekanan (Alderborn dan Nystrom, 1996). Uji kompaktilitas dapat dilakukan dengan menguji kekerasan tablet hasil dari pengempaan suatu bahan dengan volume dan tekanan tertentu.

Etil selulosa merupakan eter selulosa yang dibuat dengan mereaksikan etil klorida dengan alkali selulosa (Wallace, 1990). Etil selulosa berbentuk serbuk putih kecoklatan, tidak berbau, tidak berasa (Anonim, 1995), sering digunakan sebagai bahan pengikat dan bersifat mudah mengalir sehingga dapat berfungsi sebagai *filler-binder* (Anonim, 1994).

Magnesium stearat merupakan serbuk berukuran halus, berwarna putih. Fungsi utama magnesium stearat adalah sebagai pelubrikan pada produksi tablet dan kapsul pada konsentrasi 0,25% - 5%. Magnesium stearat praktis tidak larut dalam air, eter, dan etanol (Anonim, 1994). Magnesium stearat berefek negatif pada kompaktilitas massa tablet (Armstrong, 1994).

Oleh karenanya di dalam produksi tablet kempa langsung dapat digunakan etil selulosa sebagai *filler-binder* dan magnesium stearat sebagai pelubrikan. Permasalahan yang timbul adalah bagaimana pengaruh kadar dan interaksi etil selulosa dan magnesium stearat terhadap sifat fisik massa tablet bila digunakan propranolol HCl sebagai model obatnya.

Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh gambaran tentang pengaruh kadar dan interaksi etil selulosa dan magnesium stearat terhadap sifat alir, homogenitas dan kompaktilitas massa tablet kempa langsung propranolol HCl.

CARA PENELITIAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah propranolol HCl (S.I.M.S., Italia), etil selulosa (Colorcon), dan magnesium stearat (FACI).

Alat yang digunakan meliputi neraca elektrik (Sartorius BP 221S dan Ohaus), spektrofotometer UV (Gensys 10, Thermo), *tapping device* (Erweka SVM 22), mesin tablet *single punch* (Kikusui No. 2 A, Kyoto), *hardness tester* (Stokes Monsanto, Jerman), *cube mixer* (Laboratorium Teknologi Farmasi UGM).

Cara Kerja

Setiap tablet mengandung 80 mg propranolol HCl. Eksiipien yang digunakan adalah etil selulosa dan magnesium stearat. Pengaruh kadar etil selulosa (X_A) dan kadar magnesium stearat (X_B) dipelajari dengan *factorial design* 2^2 . Tabel 1. menunjukkan percobaan berdasarkan *factorial design* dengan dua faktor, yaitu :

(X_A), kadar etil selulosa dengan *low level* (-1) yaitu 100% dari jumlah propranolol HCl dan *high level* (+1) yaitu 400% dari jumlah propranolol HCl.

(X_B), kadar magnesium stearat dengan *low level* (-1) yaitu 0,25% dari berat tablet dan *high level* (+1) 2% dari berat tablet.

Percobaan berdasarkan *factorial design* ini dilakukan dua replikasi.

Tabel 1. Percobaan berdasarkan *factorial design* 2^2

Percobaan	Faktor	
	Kadar (mg) etil selulosa (X_A)	Kadar (mg) magnesium stearat (X_B)
(1)	80 (-1)	0,4 (-1)
a	320 (+1)	1 (-1)
b	80 (-1)	3,2 (+1)
ab	320 (+1)	8,2 (+1)

1. Pembuatan massa tablet. Massa tablet diperoleh dengan mencampurkan propranolol HCl 80 mg dan etil selulosa dalam *cube mixer* selama 15 menit dan diputar dengan kecepatan 100 rpm, kemudian dilakukan pencampuran dengan magnesium stearat selama

5 menit. Komposisi massa tablet untuk tiap percobaan seperti dalam tabel 1. Berat total massa tablet tiap kali pencampuran adalah 100 g.

2. Pengujian homogenitas kadar propranolol HCl dalam massa tablet

Pada massa hasil pencampuran ditimbang sampel lebih kurang 100,0 mg dengan saksama masing-masing pada 20 tempat yang berbeda. Masing-masing sampel ditambahkan 10,0 ml metanol dalam labu takar. Bahan tambahan diendapkan dan diambil 0,05 ml supernatan untuk diencerkan sampai volume 5,0 ml kemudian ditentukan kadar propranolol HCl nya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum.

3. Pengujian sifat alir bahan/massa tablet

Massa campuran bahan dituang pelan-pelan ke dalam gelas ukur sampai volume 100 ml. Volume awal ini dicatat sebagai V_o . Gelas ukur dipasang pada *tapping device* dan motor dihidupkan. Perubahan volume setelah pengetapan dicatat. Pengetapan diteruskan sampai permukaan serbuk tidak turun lagi akibat pengetapan (volume sudah konstan), dan dicatat sebagai V_k . Harga Indeks Tap dihitung dengan rumus :

$$\text{Indeks Tap (\%)} = \frac{V_o - V_k}{V_o} \times 100\% \quad (1)$$

4. Pengujian kompartibilitas massa tablet

Massa tablet yang telah homogen dikempa pada volume dan tekanan yang sama, yaitu pada posisi *punch* bawah skala 10 dan kedalaman *punch* atas pada waktu turun ke ruang *die* pada skala 7. Tablet yang dihasilkan diukur kekerasannya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji sifat fisik massa tablet terlihat pada Tabel 2. berikut.

Tabel 2. Hasil uji sifat fisik massa tablet*

Percobaan	Indeks Tap (%) \pm Sb	Homogenitas (CV %) \pm Sb	Kompaktibilitas (kekerasan tablet, kg) \pm Sb
(1)	24,0 \pm 0,67	2,72 \pm 1,324	7,30 \pm 0,359
a	13,8 \pm 1,69	3,64 \pm 0,724	11,75 \pm 0,810
b	22,8 \pm 1,39	2,21 \pm 1,076	6,25 \pm 0,479
ab	15,3 \pm 0,82	2,49 \pm 0,481	7,10 \pm 0,326

* Data merupakan purata 2 set replikasi *factorial design* dengan simpangan bakunya (Sb)

Berdasarkan data yang diperoleh pada Tabel 2. dapat ditentukan koefisien dari persamaan terkait dengan *factorial design* yaitu:

$$Y = B_0 + B_a X_A + B_b X_B + B_{ab} X_A X_B \quad (2)$$

dengan:

Y = respon terukur

X_A dan X_B = berturut-turut adalah level etil selulosa dan level magnesium stearat, yang nilainya masing-masing antara -1 sampai +1

B_0 , B_a , B_b , dan B_{ab} = koefisien, dapat dihitung berdasarkan hasil percobaan

Koefisien yang bertanda positif pada persamaan menunjukkan efek faktor atau interaksi berpengaruh positif (memperbesar respon), sedangkan koefisien yang bertanda negatif menunjukkan bahwa faktor atau interaksi berpengaruh negatif (memperkecil respon). Untuk mengetahui signifikansi dari pengaruh faktor atau interaksi tersebut maka dilakukan *Yates treatment* yang dilanjutkan Anova. Berdasarkan persamaan yang diperoleh, suatu *contour plot* dapat dibuat dan digunakan untuk mempermudah mencari daerah optimum yang dikehendaki (Bolton, 1997). Hasil uji Anova disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Uji F hitung hasil Anova untuk sifat alir, homogenitas dan kompaktibilitas massa tablet

Faktor/ Interaksi	F hitung		
	Sifat alir	Homogenitas	Kompaktibilitas
A	3889,66*	217,22*	1706,93*
B	236,03*	2,55	45,67*
AB	0,17	4,83	52,83*

Keterangan F tabel (0,05; 1, 4) = 7,71
* signifikan

Persamaan yang diperoleh berdasarkan uji sifat fisik massa tablet adalah sebagai berikut.

Sifat alir massa tablet

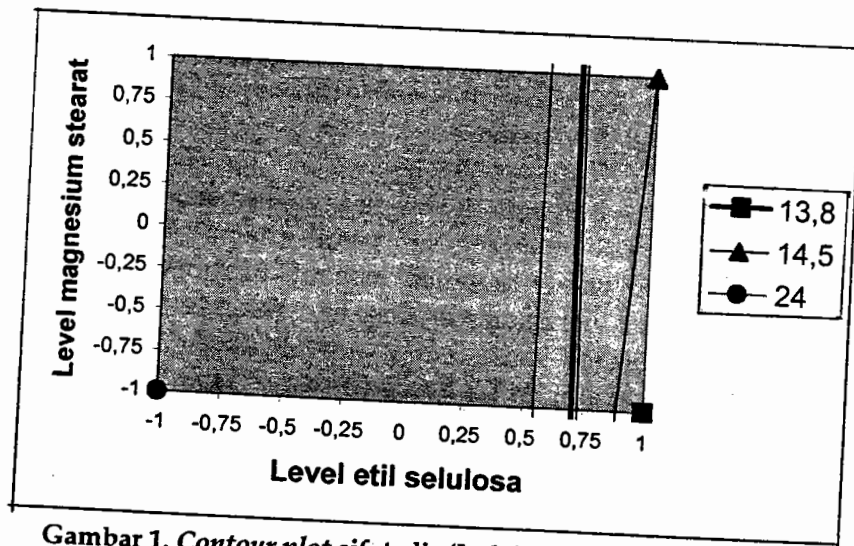
Berdasarkan Tabel 2., persamaan untuk sifat alir (Indeks Tap, %) adalah :

$$Y1 = 18,775 - 4,625 X_A - 0,125 X_B + 0,475 X_A X_B$$

dengan $Y1 = \text{Indeks Tap (\%)}$

$X_A = \text{level etil selulosa}$ dan $X_B = \text{level magnesium stearat}$

Contour plot sifat alir (Indeks Tap, %) massa tablet terdapat pada Gambar 1.



Gambar 1. Contour plot sifat alir (Indeks Tap, %) massa tablet

Metode pengukuran sifat alir secara tidak langsung dapat didasarkan pada densitas massa. Pengukuran sifat alir berdasar densitas massa dinyatakan sebagai % Indeks Tap (Staniforth, 1994). Massa yang memiliki % Indeks Tap kurang dari 20% dikatakan sifat alirnya bagus. Massa seperti ini mempunyai keteraturan yang baik dan tidak memerlukan banyak waktu untuk menata diri selama mengalir sehingga dapat mengalir lebih mudah dan lebih cepat.

Terlihat dari persamaan untuk sifat alir (Indeks Tap, %) di atas, koefisien faktor etil selulosa dan magnesium stearat bertanda negatif (memperkecil respon) yang dalam konteks sifat alir (Indeks Tap, %) berarti mempunyai pengaruh meningkatkan sifat alir. Koefisien interaksi etil selulosa-magnesium stearat bertanda positif (memperbesar respon) yang berarti sifat alir semakin jelek. Berdasarkan tabel 3 maka yang berpengaruh signifikan terhadap sifat alir adalah etil selulosa dan magnesium stearat. Semakin besar kadar etil selulosa dan magnesium stearat maka sifat alir massa tablet semakin baik. Hal ini disebabkan karena etil selulosa memiliki sifat mudah mengalir, sedangkan magnesium stearat yang berbentuk *fines* dan berfungsi sebagai pelumasan, akan menempel ke permukaan partikel etil selulosa, sehingga mengurangi gesekan antar partikelnya. Akibatnya massa tablet semakin mudah mengalir.

Homogenitas massa tablet

Berdasarkan Tabel 2., persamaan untuk homogenitas massa tablet ($Y2$) adalah:

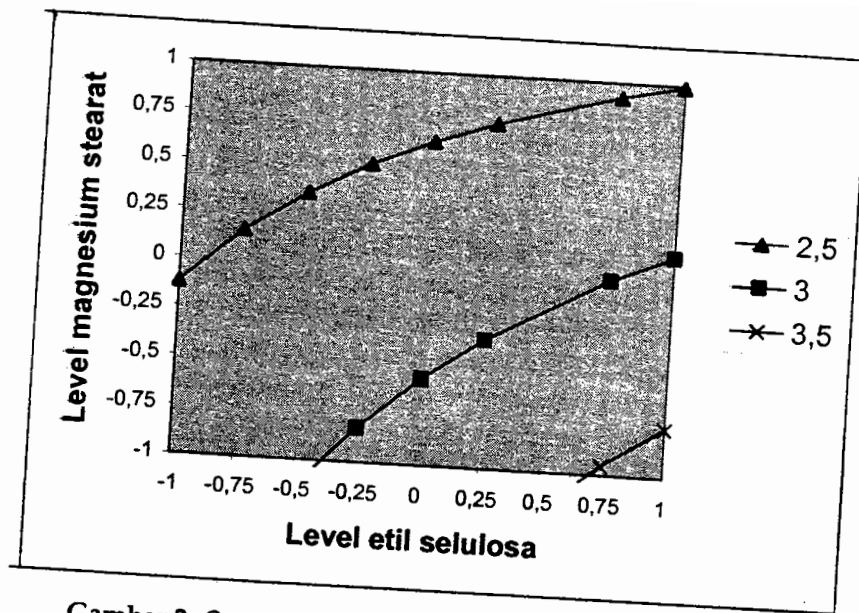
$$Y2 = 2,768 + 0,300 X_A - 0,413 X_B - 0,160 X_A X_B$$

dengan

$$Y2 = \text{CV (\%)}$$

$X_A = \text{level etil selulosa}$ dan $X_C = \text{level magnesium stearat}$

Contour plot homogenitas (CV, %) massa tablet terdapat pada Gambar 2.



Gambar 2. Contour plot homogenitas (CV, %) massa tablet

Terlihat dari persamaan Y2 di atas, koefisien faktor etil selulosa adalah positif, yang berarti efek faktor tersebut adalah memperbesar CV. Koefisien faktor magnesium stearat dan interaksi etil selulosa-magnesium stearat bertanda negatif, yang berarti efek faktor/interaksi adalah memperkecil CV.

Berdasarkan Tabel 3., faktor/interaksi yang berpengaruh secara signifikan adalah faktor etil selulosa. Salah satu faktor yang berpengaruh pada pencampuran adalah densitas. Etil selulosa memiliki densitas relatif besar sehingga cenderung memisah saat pencampuran. Namun demikian dari seluruh percobaan yang dilakukan masih memiliki CV kurang dari 5%.

Kompaktibilitas

Kompaktibilitas adalah kemampuan bahan membentuk massa yang kompak setelah diberi tekanan, dan digambarkan oleh kekerasan tablet yang dihasilkan. Bahan yang bersifat kompakibel adalah bahan yang dengan tekanan kompresi kecil sudah memberikan kekerasan tertentu.

Tablet harus memiliki kekerasan atau kekuatan tertentu agar tahan terhadap guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengemasan, penyimpanan, distribusi sampai ke penggunaan oleh pasien. Pada penelitian ini tekanan kompresi yang digunakan di-

kendalikan sama sehingga variabilitas kekerasan tablet yang dihasilkan semata-mata hanya dipengaruhi oleh sifat massa tablet itu sendiri. Perbedaan sifat massa tablet dikarenakan variasi perbedaan komposisi sesuai dengan *factorial design*.

Persamaan untuk kompaktibilitas (kekerasan tablet, kg) adalah:

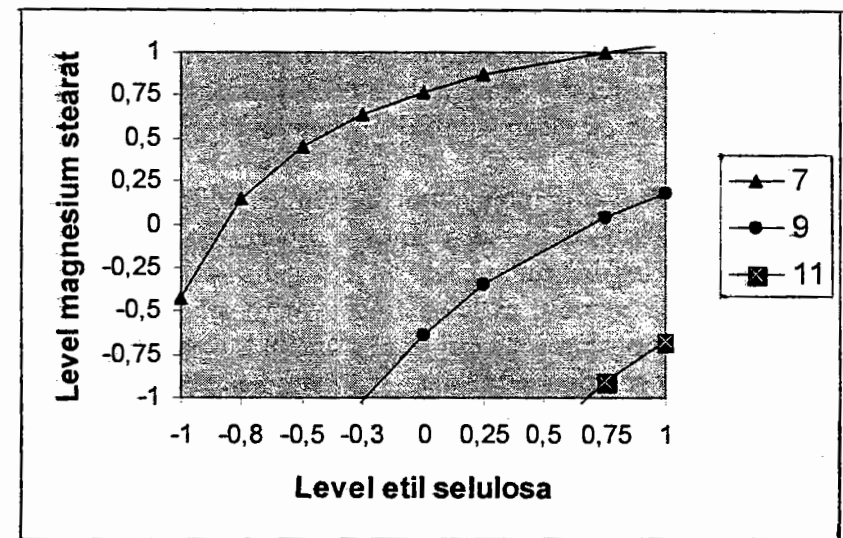
$$Y_3 = 8,100 + 1,325 X_A - 1,425 X_B - 0,900 X_A X_B$$

dengan

Y_3 = kekerasan tablet (kg)

X_A = level etil selulosa dan X_B = level magnesium stearat

Contour plot kompaktibilitas massa tablet terdapat pada Gambar 3.



Gambar 3. Contour plot kompaktibilitas (kekerasan tablet, kg) massa tablet

Terlihat dari persamaan Y3, faktor etil selulosa mempunyai koefisien positif yang berarti berpengaruh memperbesar kompaktibilitas, sedangkan faktor magnesium stearat dan interaksi etil selulosa-magnesium stearat mempunyai koefisien negatif, yang berarti efeknya memperkecil kompaktibilitas.

Berdasarkan Tabel 3., maka semua faktor/interaksi berpengaruh signifikan terhadap kompaktibilitas massa tablet yaitu etil selulosa, magnesium stearat, dan interaksi etil selulosa-magnesium stearat.

Adanya tekanan kompresi, etil selulosa mengalami kombinasi fragmentasi dan deformasi plastik (Tabandeh dkk., 2003). Deformasi plastik menyebabkan terbentuknya mekanisme *interlocking* antar partikel sehingga kekuatan ikatan antar partikel meningkat dan tablet yang dihasilkan memiliki kekerasan tinggi. Semakin banyak jumlah etil selulosa maka semakin banyak jumlah *interlocking* antar partikel yang terbentuk sehingga tablet semakin keras.

Magnesium stearat berefek memperkecil kekerasan tablet secara signifikan. Pada saat pencampuran magnesium stearat akan bercampur secara interaktif, menempel dan membentuk lapisan film di permukaan partikel lain yang berukuran lebih besar. Lapisan film magnesium stearat ini akan berfungsi sebagai barier fisik yang menghalangi ikatan antara partikel penyusun tablet, oleh karena itu kekerasan tablet berkurang. Makin tinggi kadar magnesium stearat maka terjadi penurunan kekerasan. Hal ini dapat dipahami karena semakin banyaknya jumlah magnesium stearat yang memungkinkan untuk pembentukan lapisan film di permukaan partikel semakin banyak.

Etil selulosa yang mengalami deformasi plastik akan tidak menghasilkan permukaan baru ketika diberi tekanan kompresi. Akibat dari karakter ini menyebabkan etil selulosa sensitif dengan adanya magnesium stearat, makin banyak magnesium stearat makin tebal lapisan magnesium stearat yang melekat pada permukaan partikel etil selulosa, dan ada kemungkinan kelebihan magnesium stearat akan menempel pada permukaan baru partikel etil selulosa yang mengalami fragmentasi. Kedua fenomena tersebut menyebabkan kekerasan tablet berkurang secara signifikan.

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Makin besar kadar etil selulosa secara signifikan memperbaiki sifat alir dan kompaktilitas serta mengurangi homogenitas massa tablet. Makin besar kadar magnesium stearat secara signifikan memperbaiki sifat alir dan mengurangi kompaktilitas massa tablet. Interaksi etil selulosa-magnesium stearat secara signifikan mengurangi kompaktilitas massa tablet.

SARAN

Saran untuk penelitian lebih lanjut yaitu perlu dilakukan uji disolusi pada tablet propranolol HCl yang diperoleh berdasarkan desain percobaan yang telah dilakukan ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alderborn, G and Nystrom (eds.), 1996, *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, vii-viii, Marcel Dekker, New York and Basel.
- Anonim, 1994, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 2nd Ed., in: Wade, A. and Weller, P.J. (eds.), 186,280, American Pharmaceutical Association, Washington.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Ed. IV, 710, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Ansel, H.C., Allen, L.V., and Popovich, N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems*, 229-236, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
- Armstrong, N.A., 1994, *Tabletting*, in: Aulton, M.E. (ed.), *Pharmaceutics the Science of Dosage Form Design*, 653-654, ELBS, Hongkong.
- Bolton, S., 1997, *Pharmaceutical Statistics, Practical and Clinical Applications*, 3rd Ed., 326-354; 590-625, Marcel Dekker Inc., New York.
- Staniforth, J.N., 1994, *Powder Flow*, in: Aulton, M.E. (ed.), *Pharmaceutics the Science of Dosage Form Design*, 600-613, ELBS, Hongkong.
- Tabandeh, H., Mortazavi, S.A., and Guilani, T.B., 2003, Preparation of Sustained-Release Matrix Tablets of Aspirin with Ethyl cellulose, Eudragit RS 100 and Eudragit S100 and Studying the Release Profiles and Their Sensitivity to Tablet Hardness, *Iranian J. Pharm. Res.*, 201-206
- Wallace, J.W., 1990, Cellulose Derivates and Natural Product Utilized in Pharmaceutics, in: Swarbrick, J. and Boylan, J.C. (eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume II, 331-332, Marcel Dekker Inc., New York.